



TITLE:

Electrooxidative C-H Functionalization of Aromatic Compounds Based on Rational Design(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Morofuji, Tatsuya

CITATION:

Morofuji, Tatsuya. Electrooxidative C-H Functionalization of Aromatic Compounds Based on Rational Design. 京都大学, 2016, 博士(工学)

ISSUE DATE:

2016-01-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19407>

RIGHT:

許諾条件により本文は2016-1-30に公開

京都大学	博士（工学）	氏名	諸藤 達也
論文題目	Electrooxidative C–H Functionalization of Aromatic Compounds Based on Rational Design (合理的設計に基づく電解酸化を用いた芳香族化合物の C–H 官能基化)		
(論文内容の要旨)			
<p>有機合成は多段階の有機反応を用いて小分子から望みの分子を組み立てる手法であり、ここ数十年の進歩は極めて著しい。そのため現在、有機合成は医薬や機能性材料、農薬を供給する上で欠かせない役割を担っている。しかしながら、いまだ有機合成はしばしば時間がかかりすぎる、大量の副生成物が生成するなどの課題があり、発展の余地を残している。それゆえ、より効率的な有機合成を可能にする新しい有機反応の開発が強く望まれている。</p> <p>効率の良い反応を開発するためには次の三点を設計する必要がある。(1)望みの生成物を与える反応経路が存在する。(2)原料が望まない反応により消費されない。(3)目的の生成物が分解しない。以上の三点を満たすため、化学者はこれまでに様々な触媒、試薬、基質、反応場などを開発してきた。</p> <p>本論文では有機電解酸化を用いた芳香族化合物の変換反応において一般的な問題である過剰酸化を回避する反応設計について述べたものである。</p> <p>有機電極反応は 1848 年に Kolbe が報告したように長い歴史のある手法である。特に芳香族化合物を電解酸化し、発生したラジカルカチオン種を用いる反応は、芳香環の炭素–水素結合を様々な官能基に変換することができ、合成的価値が高い。一方、この形式の反応は目的生成物も電解酸化条件にさらされるため、電子供与基を導入しようとすると過剰酸化が避けられないという問題があった。すなわち電解酸化を用いて芳香族化合物に電子豊富な芳香環や窒素官能基を導入するには上述の反応の設計点の内「目的生成物の分解」を解決する必要があることになる。</p> <p>申請者の所属する研究室は生成物の分解を回避する電極反応として低温電解酸化で <i>N</i>-アシルイミニウムイオン、アルコキシカルベニウムイオン、ジアリールカルベニウムイオンなど高活性な炭素カチオン種を発生・蓄積するカチオンプール法を報告している。カチオン性活性種は多くの場合低温 NMR などのスペクトル法によって解析でき、活性種化学の観点からも有用である。また合成的にも生成物を酸化条件にさらさずにすむため過剰酸化を回避することができる利点がある。さらに同研究室は電解酸化で発生した炭素カチオン種を別のカチオン種に変換し、通電後目的化合物へ変換する電極反応と化学反応の集積化反応を開発している。本反応形式においても目的生成物は酸化条件にさらされないため、過剰酸化は原理的に回避できる。しかしながらこれらの反応は炭素カチオン種を求核剤と反応させるため sp^3 炭素上の変換に限られるものであった。</p> <p>本論文は、カチオンプール法や集積化反応の流れを汲みつつ、ラジカルカチオン種の化学へ展開し sp^2 炭素上の変換に拡張したものである。すなわち、過剰酸化という「目的生成物の分解」を回避する反応設計によって、電気化学的に芳香族化合物へ電子豊富な芳香環や窒素官能基を導入することを実現したものであり、全五章より構成されている。</p> <p>第一章は、電解酸化を用いて金属や化学酸化剤を用いない芳香族化合物の C–H/C–H クロスカップリング法を開発について述べたものである。一般的にこのような反応は生成物であるビアリール化合物の酸化電位が原料よりも低くなるため、過剰酸化が避けられず困難とされていた。本反応の鍵となる設計点は、芳香族化合物のラジカルカチオン種を極低温電解酸化によって発生・蓄積することである。別の芳香族化合物を通電終了後加えることができ、非電解酸化条件でビアリール生成物を与えるので過剰酸化を回避することができる。</p>			

京都大学	博士（工学）	氏名	諸藤 達也
<p>第二章から第五章では、電解酸化を用いた芳香族化合物の C-H アミノ化反応の開発について述べている。一般的に電解酸化で芳香環に窒素官能基を導入することは生成物の酸化電位の低下から誘起される過剰酸化によって困難とされてきた。過剰酸化を回避するため申請者は、芳香族化合物のラジカルカチオン種から別のカチオン種を経由する反応を開発した。すなわち、芳香族化合物を適切な窒素源存在下電解酸化し一度カチオン性の中間体を得る。カチオン性の中間体は正電荷の強い電子求引性により過剰酸化は起こらない。通電後カチオン性の中間体を化学反応により目的の芳香族アミンに変換する。したがって、生成物は電解酸化条件にさらされないの過剰酸化は原理的に回避できる。</p> <p>第二章は芳香族第一級アミンの合成法について述べている。芳香族化合物をピリジン存在下電解酸化し得られた N-アリールピリジニウムイオンを通電後ピペリジンと反応させ芳香族第一級アミンを得た。芳香族第一級アミンは原料の芳香族化合物よりも極めて酸化電位が低い、本合成法では酸化条件にさらされないため、過剰酸化を回避することができる。また本法を用いて VLA-4 阻害薬を従来法より短工程で合成し、本手法の合成的有用性を示した。</p> <p>第三章では、第二章で述べた反応の分子内反応化について述べている。フェノールやチオフェノールから一段階で合成できる原料の 2-ピリミジルオキシベンゼンや 2-ピリミジルチオベンゼンを電解酸化すると環化したカチオン性の中間体を得られ、通電後対応するベンゾオキサゾールやベンゾチアゾールに変換することができた。本反応はベンゾオキサゾールやベンゾチアゾールの新しい合成法であり、本論文で述べる反応設計の有用性を示している。</p> <p>第四章では、ラジカルカチオンからカチオン性中間体を一度経由する反応設計を、イミダゾールと芳香族およびベンジル化合物の C-N カップリングに適用した結果について述べている。カチオン性の中間体を一度得るため、事前に適切な保護基をイミダゾールに導入しておくことが本反応の成功の鍵であることがわかり、保護されたイミダゾール存在下芳香族またはベンジル化合物を電解酸化し、通電後脱保護すると対応するカップリング生成物が得られた。また本反応を用いて p450 17 阻害剤や抗真菌剤を従来法より短工程で合成し、本手法が有機合成における強力なツールになりえることを示した。</p> <p>第五章では、芳香族化合物と官能基を有する第一級アルキルアミンのカップリング反応を可能にする新しいアプローチについて述べている。官能基を有する第一級アルキルアミンを電解前に対応するヘテロ環化合物に変換しておく。ヘテロ環化合物は、酸化されにくい十分な求核性をもっており、また窒素上にプロトンを持たないため窒素上で芳香族化合物と反応するとカチオン性の中間体を与える。そのようなヘテロ環化合物存在下、芳香族化合物を電解酸化し、通電後適切な化学反応を行うことにより目的のカップリング生成物を得ることができた。</p> <p>以上、申請者は、電解酸化を用いた芳香族化合物の炭素-水素結合を修飾する反応において、過剰酸化を回避する反応設計を提案し、それに基づいて、芳香族化合物に電子豊富な芳香環や窒素官能基を導入することに成功した。本論文で述べられる成果は、有機反応開発の新しい指針となり、今後の電子移動に基づく様々な新規有機合成反応の開発に繋がるものと期待される。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、有機電極反応を用いた芳香族化合物の炭素-水素結合変換反応を可能にするための過剰酸化を原理的に回避する反応設計とそれに基づく新規反応開発について述べたものである。以下にその概要を示す。

1. 低温電解酸化によって芳香族ラジカルカチオン種を発生・蓄積し、通電後別の芳香族化合物を反応させるラジカルカチオンプール法を開発した。本手法は基質である二つの芳香族化合物にハロゲン化や有機金属試薬化など事前に官能基化しておく必要がなく、二つの炭素-水素結合を直接炭素-炭素結合に変換できる。一般的な電気化学的手法と異なり、本手法は目的生成物を酸化条件にさらさずにすむため、過剰酸化を回避することができる。

2. 芳香族化合物を電解酸化し、発生したラジカルカチオン種からカチオン種を一度合成し、その後化学変換により目的の化合物を得る反応設計によって、芳香環に窒素官能基を導入する反応を開発した。従来の電気化学的な手法を用いて芳香環に窒素官能基を導入することは過剰酸化のため困難とされてきた。しかし、正電荷の強い電子求引性により酸化をうけにくいカチオン性の中間体を経由することにより、これに成功した。本反応設計は汎用性が高く、芳香族第一級アミン、ベンゾアゾール類、*N*-置換イミダゾール類といった様々な化合物を合成する手法に展開できた。

3. 第一級アルキルアミンを事前にヘテロ環化しておく反応設計を行い、それに基づいて芳香族化合物に官能基を有する第一級アルキルアミンを導入する手法を開発した。ヘテロ環化合物はアルキルアミンより酸化されにくい十分な求核性をもっており、また窒素上にプロトンを持たないので窒素上で芳香族化合物と反応するとカチオン性の中間体を与える。このようなヘテロ環化合物存在下、芳香族化合物を電解酸化し、通電後適切な化学反応を行うことにより目的のカップリング生成物を得ることを見出した。

4. 開発した反応を用いて、いくつかの生理活性物質を従来法より短工程で合成した。これらの化合物は抗真菌剤や、VLA-4 阻害剤、日光川で採取された変異原物質等多岐にわたり、開発した反応が有機合成における強力なツールになることを示した。

以上、本論文は、有機電解反応の新しい可能性を開くもので、新規で有用な知見を多く含んでおり、学術上、實際上、寄与するところが少なくない。よって、本論文は、博士（工学）の学位論文として価値あるものと認めた。また、平成27年11月20日、論文内容とそれに関連する事項について試問を行った結果、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。